

接种乙肝疫苗的免疫应答及持久性情况分析——针对 HIV 感染者病毒持续抑制的青少年

马丽琴¹ 李锐² 付春杰¹ 苏会玲¹ 郭小平²

1.临汾市第三人民医院, 山西 临汾 041000

2.临汾红丝带学校, 山西 临汾 041000

摘要: 目的: 分析 HIV 感染者青少年, 在 HIV 病毒持续抑制、CD4⁺T 淋巴细胞在 350 以上时, 接种乙肝疫苗后的免疫应答及持久性情况, 为 HIV 感染者青少年提供乙肝疫苗免疫策略的一定数据支持。方法: 选取通过母婴传播感染 HIV 的 10—17 岁青少年, 经治疗 HIV 病毒抑制后, 按照 0、1、6 方案接种乙肝疫苗, 随访监测接种后第 7 月抗 HBs 水平, 分析其免疫应答率; 并回顾性分析既往接种乙肝疫苗后, 48W、96W、144W、192W、240W 抗 HBs 水平, 分析免疫持久性情况。结果: 对 18 名 10—17 岁的 HIV 感染者青少年进行 0、1、6 乙肝疫苗接种, 接种后 1 月复查结果中, 17 名抗 HBs 水平 > 10 mIU/mL, 免疫应答达 94.44%, 94.44% 免疫应答良好 (抗 HBs 水平 ≥ 100 mIU/mL), 免疫应答水平与 CD4 水平无完全相关性。接种乙肝疫苗后进行连续 3—5 年随访, 随访 5 年, 抗 HBs > 10 mIU/mL 为 100%; 抗 HBs ≥ 100 mIU/mL 为 72.73%; 抗 HBs ≥ 500 mIU/mL 为 27.27%。随访 3 年, 两组分别为抗 HBs ≥ 10 mIU/mL 的为 100%、100%; 抗 HBs ≥ 100 mIU/mL 的为 81.82%、90%。该两组结果中, 随访 3 年和 5 年免疫应答后抗体保护性 (抗 HBs > 10 mIU/mL) 仍为 100%, 持久性强。结论: 对于 HIV 感染者青少年, 尽早在抗 HIV 治疗有效的基础上, 及早接种乙肝疫苗, 是 HIV 感染者避免 HBV 感染风险的有力且有效措施。

关键词: 艾滋病病毒; 乙型肝炎疫苗; 病毒抑制; 免疫应答; 持久性

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染与乙型肝炎病毒 (HBV) 感染均为临床严重的公共卫生问题^[1]。HIV 感染者由于进行性免疫功能低下, 而且与 HBV 感染存在相同的传播途径, HBV 感染风险高, 是 HBV 感染的高危人群, 加之目前我国艾滋病疫情正从高危人群向一般人群扩散, HIV 感染者无疑是我国消除乙肝的重点防控人群^[2]。

截至 2024 年 6 月 30 日, 全国报告现存活 HIV/AIDS 1329127 例 (HIV 740787 例, AIDS 588340 例), 报告死亡 474006 例^[3]。全世界 10% 的 HIV 感染者同时感染 HBV^[4], 我国更是高达 12%^[5]。HIV/HBV 合并感染后更容易发展为慢性病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、甚至终末期肝病和肝细胞癌, 是 HIV 感染者因非 AIDS 死亡的重要原因, 接种乙肝疫苗是防治 HBV 感染的有效手段, 但现有研究显示, 不论是按常规方案, 还是通过增加接种次数、提高疫苗剂量、使用免疫佐剂、改变注射方式等优化接种方案后, HIV 感染者的乙肝疫苗免疫效果依然不佳^[6]。我国一项针对 HIV 感染儿童疫苗接种情况调查显示: 按国家免疫规划, 在出生后及 3 个月前乙肝疫苗的接种率为 77.7%, 远低于全国水平 (≥ 97%)^[7], HIV 感染者儿童对

HBV 未能建立有效的免疫屏障, 存在 HBV 感染风险。既往有关乙肝疫苗应答的研究中, 高龄、种族和酗酒及 CD4 细胞计数最低值 < 200 个/μL, 是 HIV 感染者疫苗接种失败的危险因素^[8]。未发现病毒载量、疫苗剂量、性别等因素与疫苗应答水平有关^[9]。

为此, 本研究在前期对 HIV 青少年的试验研究基础上, 进行了随访研究, 通过分析 HIV 病毒抑制和 CD4⁺T 淋巴细胞 (CD4) 水平对乙肝疫苗免疫应答的影响, 探讨 HIV 病毒持续抑制状态下, 结合 CD4 > 350 个/μL 的 HIV 感染者青少年乙肝疫苗免疫效果及其消减规律, 为优化 HIV 感染者乙肝疫苗免疫策略和消除乙肝策略提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取母婴传播感染 HIV 的青少年, 年龄在 10—17 岁, 有着相同生活背景、相同饮食和学习习惯, 也有类似 HIV 感染时长, 均在高效联合抗反转录病毒 (HAART) 治疗后, 病毒载量 (HIVRNA) 低于检测线水平后, 行乙肝疫苗接种。

表 1 HIV 感染者青少年（10—15 岁）接种乙肝疫苗免疫应答持久性观察

CD4 均值（范围值） （个/ μ L）	48W 抗 HBs （mIU/mL）	96W 抗 HBs （mIU/mL）	144W 抗 HBs （mIU/mL）	192W 抗 HBs （mIU/mL）	240W 抗 HBs （mIU/mL）
691.67（440—926）	>1000	>1000	694.885	>1000	890.37
856.17（622—1043）	>1000	>1000	515.179	630.671	472.55
1025.17（770—1566）	>1000	>1000	334.605	959.376	832.64
837（603—1031）	>1000	>1000	444.436	>1000	993.81
607（437—734）	646	581.7	312.853	306.53	357.6
1016（708—1726）	580.5	410.6	291.181	231.073	233.26
895.33（640—1278）	556	404.6	217.172	218.185	241.94
682.6（569—766）	527.9	376.8	117.244	116.966	54.86
755.83（562—1100）	313.2	199.8	150.338	153.311	185.59
907.33（560—1239）	117.2	81.36	44.632	37.316	37.52
590（418—813）	116.1	103.3	63.294	45.229	31.93

2024 年该群体中 18 名学生接种乙肝疫苗后一个月进行 HBsAb 定量监测，男生 1 名，女生 17 名；年龄在 10 岁—17 岁，平均 13.83 岁；平均 CD4 为 671（92—1005），平均 CD4/CD8 为 0.72（0.09—1.46）。

2018 年、2021 年对该群体中 21 名学生，年龄在 10—15 岁，平均 10.64 岁，分两批先后进行乙肝疫苗接种，并随访监测 HBsAb 定量值，其中 10 人随访 5 年；11 人随访 3 年。随访期间平均 CD4 水平均在 350 个/ μ L 以上。

纳入标准：①符合《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准》中艾滋病诊断标准，且患儿均已接受 HARRT 治疗，且 HIVRNA 低于检测线；②HBsAg < 10 ng/mL 且抗 HBs 水平 < 10 mIU/mL，均符合疫苗接种适应证。

排除标准：①乙肝疫苗接种禁忌证；②乙肝疫苗接种史或使用免疫抑制剂。

1.2 接种疫苗方案

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)；对于未感染 HBV 且抗 HBs 水平 < 10 mIU/mL，按照 0、1、6 个方案接种乙肝疫苗，接种疫苗剂量为 20 μ g，接种部位为左侧上臂三角肌，肌内注射。

1.3 实验室检查

接种后采用酶联免疫吸附试验定性法测定 HBs 滴度，抗 HBs 水平 > 10 mIU/mL 视为接种成功。CD4+T 淋巴细胞、CD8+T 淋巴细胞及 HIVRNA 测定，采用 HIV-1 核糖核酸(RNA)定量检测使用 HIV-1 核酸测定试剂盒(PCR-荧光法)，为雅培分子有限公司生产；CD4/CD8 细胞计数检测，使用 CD4-FITC/ CD8-PE/CD3-Per 拷贝荧光单克隆抗体试剂盒（流式细胞仪法），为北京同生时代生物技术有限公司生产，流式细胞仪为 BD Bioscience 生产。

1.4 统计学方法

采用 Excel 进行数据整理，SPSS 22.0 软件处理，计数资料以[n(%)]表示，采用 χ^2 检验；计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，

采用 t 检验；P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

(1) 2024 年 18 名年龄在 10—17 岁的 HIV 感染者，男 1 人，女 17 人；CD4 值为 92—1005 个/ μ L，平均为 631.2 个/ μ L。按照 0、1、6 方案接种乙肝疫苗后，第 7 月进行 HBsAb 定量检测，结果如下图显示：其中 17 名抗 HBs 水平 > 10 mIU/mL，免疫应答达 94.44%；另一名无应答者，CD4 为 405 个/ μ L；抗 HBs 水平 > 1000 mIU/mL 者 5 例，占 27.78%；抗 HBs 水平 $\geq$ 500mIU/mL 者 72.22%；抗 HBs 水平 $\geq$ 100mIU/mL 者 94.44%。见图 1。

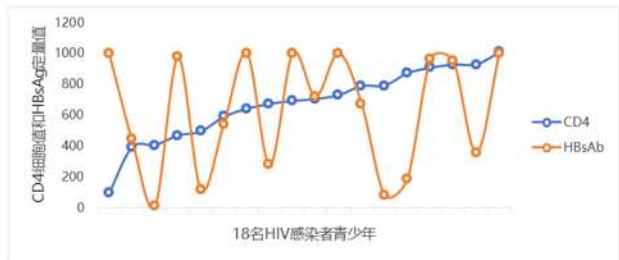


图 1 18 名 HIV 感染者青少年接种乙肝疫苗后免疫应答与 CD4 值情况

上图中显示，接种乙肝疫苗后，机体免疫应答与 CD4 水平无完全相关性。

(2) 2018 年对 11 名年龄在 10—15 岁 HIV 感染者，男 5 人，女 6 人；近五年 CD4 均值在 590—1025.17 个/ μ L，平均值为 807.65 个/ μ L，按照 0、1、6 方案接种乙肝疫苗后，每年进行 HBsAb 定量检测，了解其抗体持久性情况，结果如表 1。

表 1 中显示，对 HIVRNA 持续低于检测线水平，HIV 病毒抑制良好的青少年，接种乙肝疫苗后，连续随访五年的抗-HBs 水平，免疫应答水平越高，持久性也越强，240W 的乙肝表面抗体整体维持在保护性水平（抗 HBs 水平 > 10mIU/mL）以上。随访 48W、96W、144W、192W、240W，抗 HBs 水平 $\geq$ 10mIU/mL 依次为：100%、100%、100%、100%、100%；抗 HBs 水平 $\geq$ 100mIU/mL 依次为：100%、

90.91%、81.82%、81.82%、72.73%；抗 HBs 水平 $\geq 500\text{mIU/mL}$ 依次为：72.73%、45.45%、18.18%、36.36%、27.27%。

(3) 2021 年对 10 名年龄在 10—15 岁 HIV 感染者，男 7 人，女 3 人；近三年 CD4 均值在 432—1085 个/ μL ，平均值为 729.894 个/ μL ，按照 0、1、6 方案接种乙肝疫苗后，每年进行 HBsAb 定量检测，了解其抗体持久性情况，结果如表 2。

表 2 HIV 感染者青少年 (10—15 岁) 接种乙肝疫苗免疫应答持久性观察

CD4 均值 (范围值) (个/ μL)	48W 抗 HBs (mIU/mL)	96W 抗 HBs (mIU/mL)	144W 抗 HBs (mIU/mL)
799.67 (656—1092)	>1000	>1000	2382.78
1085 (911—1335)	>1000	935.129	>1000
538.6 (488—598)	873.323	>1000	1211.43
808 (700—998)	739.028	937.05	1094.96
432 (313—544)	698.178	>1000	901.31
726.83 (543—817)	737.7	393.859	507.303
1008.67 (847—1168)	595.004	419.822	232.05
813.83 (611—1017)	447.078	329.448	248.26
433.17 (365—530)	391.9	132.484	116.593
653.17 (487—872)	128.53	154.574	82.02

表 2 中显示，对 HIVRNA 持续低于检测线水平，HIV 病毒抑制良好的青少年，接种乙肝疫苗后，连续随访三年的抗-HBs 水平，免疫应答水平越高，持久性也越强，144W 的乙肝表面抗体整体维持在保护性水平（抗 HBs 水平 $> 10\text{mIU/mL}$ ）以上。随访 48W、96W、144W，抗 HBs 水平 $\geq 10\text{mIU/mL}$ 依次为：100%、100%、100%；抗 HBs 水平 $\geq 100\text{mIU/mL}$ 依次为：100%、100%、90%；抗 HBs 水平 $\geq 500\text{mIU/mL}$ 依次为：70%、50%、60%。

3 讨论

乙肝疫苗免疫应答以体液免疫为主，CD4⁺T 淋巴细胞在产生免疫应答中起着重要作用，而 CD4 又是 HIV 的靶细胞，HIV 主要通过破坏该细胞功能而降低人体的免疫功能，从而影响乙肝疫苗接种后的免疫应答和持久性。既往多个对 HIV 感染者接种乙肝疫苗的免疫效果研究结果不一，持久性研究较少，对 HIV 感染者青少年儿童 (10—20 岁) 接种乙肝疫苗后的免疫应答和持久性的研究仍空白。

本研究在 2024 年，对 18 名 10—17 岁的 HIV 感染者青少年进行 0、1、6 乙肝疫苗接种，接种后 1 月复查结果中，17 名抗 HBs 水平 $> 10\text{mIU/mL}$ ，免疫应答达 94.44%，另 1 名无应答者，CD4 为 405 个/ μL 。94.44% 免疫应答良好（抗 HBs 水平 $\geq 100\text{mIU/mL}$ ），免疫应答水平与 CD4 水平无完全相关性。但本研究中，HIVRNA 均在检测线下，94.44% 的 CD4 ≥ 350 个/ μL ，CD4 < 350 个/ μL 的例数仅

为 1 人，故结论有不足之处。研究仅显示对于 HIV 感染者青少年，如果乙肝标记物均为阴性，无保护性抗体，在 HIVRNA 低于检测线时，接种乙肝疫苗，免疫应答率达 94.44%。与非 HIV 感染者免疫应答无差异，该群体建议尽早抗 HIV 治疗有效的基础上，及早接种乙肝疫苗，以免于 HBV 的感染。

本研究在 2018 年、2021 年先后对 21 名 10—15 岁 HIV 感染者青少年，接种乙肝疫苗后进行连续 3 年和 5 年随访，随访 5 年，抗 HBs $> 10\text{mIU/mL}$ 为 100%；抗 HBs $\geq 100\text{mIU/mL}$ 为 72.73%；抗 HBs $\geq 500\text{mIU/mL}$ 为 27.27%。随访 3 年，两组分别为抗 HBs $\geq 10\text{mIU/mL}$ 的为 100%、100%；抗 HBs $\geq 100\text{mIU/mL}$ 的为 81.82%、90%；抗 HBs $\geq 500\text{mIU/mL}$ 的为：18.18%、60%。该两组结果中，随访 3 年和 5 年免疫应答后抗体保护性（抗 HBs $> 10\text{mIU/mL}$ ）仍为 100%，持久性强。该观察入组者 CD4 均在 350 个/ μL 以上，不能反映 CD4 水平的高低对免疫持久性的影响，仅显示 CD4 ≥ 350 个/ μL 时，且 HIVRNA 在检测线下，免疫应答的持久性。故 HIVRNA 对乙肝疫苗接种后保护性抗体的持久性也尤为重要。

随着乙肝疫苗的问世，国家免费免疫规划程序接种乙肝疫苗政策的出台，乙肝病毒传播得到有效的遏制，但因个体因素、机体免疫等多方面的差异，并不是每个人按国家免疫规划程序接种乙肝疫苗后均能出现抗-HBs 抗体阳转^[10]。在健康人群中，90%~95% 的人可产生应答，有效抗体可长期存在^[11]，而在 HIV 感染者中应答率只有 20%~70%^[12]。在一项对 HIV 感染者对乙肝疫苗接种的长期免疫反应的荟萃分析中发现，成人中不到一半的初级应答者在免疫后 2 年内维持保护性抗体滴度，5 年后仅 17% 的人能维持保护性抗体滴度^[13]。

综上所述，HIV 感染儿童乙肝疫苗接种率低，又因免疫功能受损可能导致接种乙肝疫苗后应答率低，易发生 HBV 感染，从而造成疾病负担加重。HIV 感染青少年，在 HIV 病毒抑制、免疫重建的时机下，及时接种乙肝疫苗后，可以获得与非 HIV 感染者相一致的免疫应答及持久性，是 HIV 感染者避免 HBV 感染风险的有力且有效措施。更多指导意见则需要更大样本量的更深入研究。

参考文献：

- [1] 杨涛. cART 治疗完全应答 HIV-1 感染者血浆外泌体对 CD8⁺T 细胞的免疫调节作用及与 CD4/CD8 比值的相关性[J]. 传染病信息, 2019, 32(2): 113-118.
- [2] 冯永亮. 不同 CD4⁺T 淋巴细胞水平的 HIV 感染者乙型

肝炎疫苗免疫效果及持久性研究[J].中华流行病学杂志,2021,42(9):1560.

[3]中国艾滋病性病,2024年9月,第30卷第9期.

[4]SUN HY,SHENG WH,TSIAI MS,et al. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review[J]. World J Gastroenterol,2014,20(40): 14598-14614.

[5]冯丹. 中国 HIV/AIDS 患者 HBV/HCV 合并感染现状及其影响因素的系统综述与 Meta 分析[D]. 太原:山西医科大学,2018.

[6]Lee JH, Hong S, Im JH, et al. Systematic review and Meta-analysis of immune response of double dose of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients[J]. Vaccine,2020, 38(24):3995-4000.

[7]胡翼云,熊燃,汤后林,等.人类免疫缺陷病毒感染儿童疫苗接种情况调查[J].中国当代儿科杂志,2019,21(3): 199-202.

[8]KIM HN,HARRINGTON RD,VAN ROMPAEY SE,et al. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons[J]. Int J STD AIDS, 2008,19(9):600-604.

[9]CORNEJO-JUÁREZ P, VOLKOW-FERNÁNDEZ P,

ESCOBEDO-LÓPEZ K,et al. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses[J]. AIDS Res Ther,2006(3):9.

[10]黄丽静,等.中外医疗临床医学,32-34. China &Foreign Medical Treatment.

[11]PAN L,ZHANG L,ZHANG W,et al. A genome-wide association study identifies polymorphisms in the HLA-DR region associated with non-response to hepatitis B vaccination in Chinese Han populations[J]. Hum Mol Genet,2013,23(8) : 2210-2219.

[12]VAN DEN BERG R,VAN HOOGSTRATEN I,VAN AGTMAEL M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions[J].AIDS Rev,2009,11(3):157-164.

[13]SOLE N K,ODILE L,CLEMENT T.Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.[J].Clin Infect Dis,2014,58(8):1130-1139.

作者简介: 马丽琴(1975-),女,汉族,大学本科,研究方向:艾滋病、性病的临床诊治及其并发症和合并症的临床研究。